

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



CK

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 5/062, A61K 38/05	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/35314 (43) Date de publication internationale: 28 décembre 1995 (28.12.95)
---	----	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00808

(22) Date de dépôt international: 19 juin 1995 (19.06.95)

(30) Données relatives à la priorité:
94/07627 22 juin 1994 (22.06.94) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CAPET, Marc [FR/FR]; 10, rue de la Galaise, F-94320 Thiais (FR). DUBROEUCQ, Marie-Christine [FR/FR]; 13, Villa-de-Malleville, F-95880 Enghein-les-Bains (FR). GUYON, Claude [FR/FR]; 17 bis, avenue Henri-Martin, F-94100 Saint-Maur-des-Fosses (FR). MANFRE, Franco [FR/FR]; 3, place Chateaubriand, F-94450 Limeil-Brevannes (FR).

(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: THIAZOLIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND DRUGS CONTAINING SAME

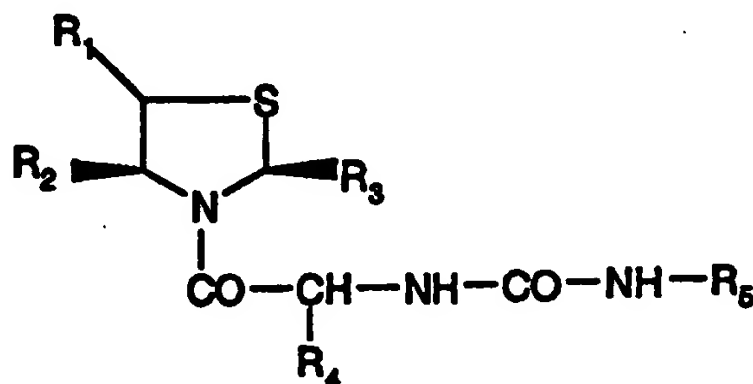
(54) Titre: DERIVES DE THIAZOLIDINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

(57) Abstract

Thiazolidine derivatives of formula (I), in which R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are as defined in the specification. The invention also concerns the salts of these derivatives, the preparation thereof and drugs containing same.

(57) Abrégé

Dérivés de thiazolidine de formule (I), dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis dans la description, leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.



(I)

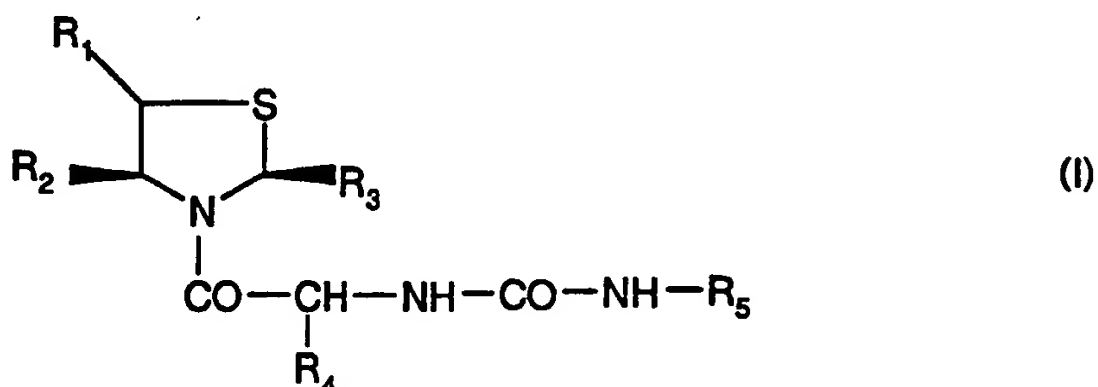
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

DERIVES DE THIAZOLIDINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne des dérivés de thiazolidine de formule :



5 leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

R₁ représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$ ou $-(CH_2)_n-CONRbRc$,

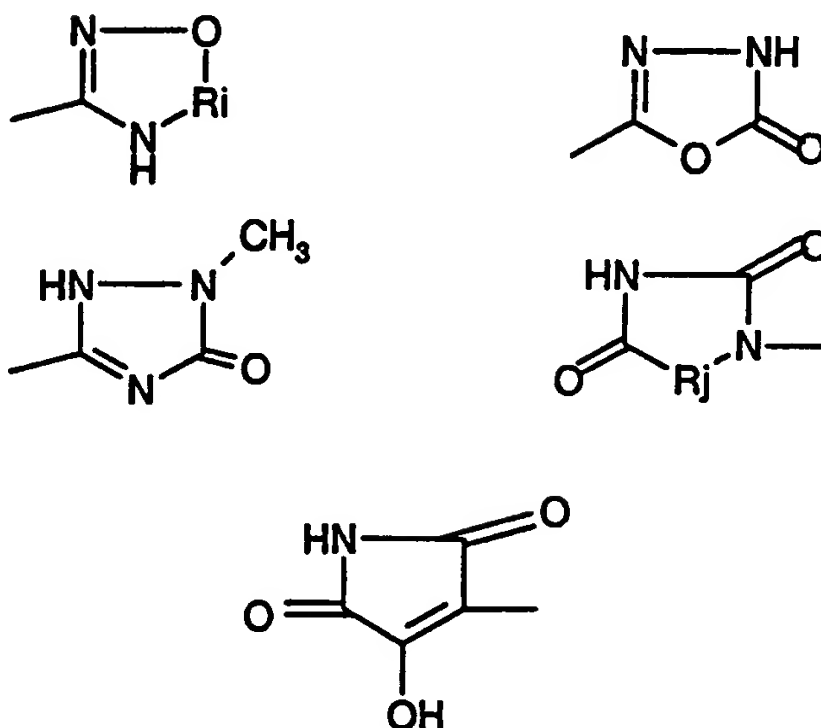
10 R₂ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyle, trifluorométhyle et trifluorométhoxy,

R₃ représente un radical $-COORd$ ou $-CONReRf$,

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

15 R₅ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alkoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alkoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, 20 mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, $-alk-O-CO-alk$, $-alk-COOX$, $-alk-O-alk$, $-alk'-COOX$, $-O-alk-COOX$, $-CH=CH-COOX$, $-CO-COOX$, $-alk-SO_3H$ (sous forme de sel), $-CH=CH-alk'$, $-C(=NOH)-COOX$, $-S-alk-COOX$, $-SO-alk-COOX$, $-SO_2-alk-COOX$, $-O-CH_2-alk'-COOX$, $-CX=N-O-alk-COOX$, $-alk-N(OH)-CO-alk$, $-alk-SO_2H$, $-SO_2-NH-CO-Rg$, $-SO_2-NH-SO_2-Rg$,

-CO-NH-CO-Rg, -CO-NH-SO₂-Rg, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-Rh,
-CO-NH-Rh,



ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5,

5 Ra représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Rc représente un radical alkyle, tétrazolyl-5, phénylalkyle dont le noyau
phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ou
10 phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien Rb et Rc forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes
de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote
15 ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

Rd représente un radical alkyle,

Re représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Rf représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

ou bien Re et Rf forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- 5 Rg représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

Rh représente un radical tétrazolyl-5,

Ri représente C=O ou S=O,

- 10 Rj représente O ou C=O,

n est égal à 0 ou 1

X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phénylalkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- 15 alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alcoxyalkyle ou alcoxyalkylène.

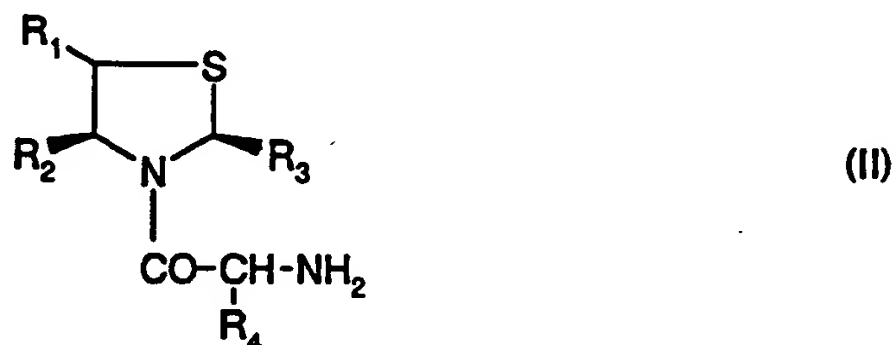
Dans les définitions qui précèdent ou celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les radicaux ou portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone.

- 20 Les composés de formule (I) présentent des formes isomères. Ces isomères font également partie de l'invention.

- 25 Lorsque Rb et Rc ou bien Re et Rf forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle celui-ci est de préférence un reste morpholinyle, thiomorpholinyle, pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs

radicaux alkyle, pyrrolidinyle, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyle ou N-alkyl pipérazinyle

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1, Ra représente un radical alkyle et R_5 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, alcoxycarbonyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, trifluorométhylsulfonamido, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX dans lesquels X est un radical alkyle ou phénylalkyle peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule :



15

dans laquelle R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1, Ra représente un radical alkyle, R_2 , R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un phénylisocyanate dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, alcoxycarbonyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, trifluorométhylsulfonamido, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX dans lesquels X est un radical alkyle ou phénylalkyle, alk représente un radical alkyle ou alkylène, alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alcoxyalkyle ou alcoxyalkylène.

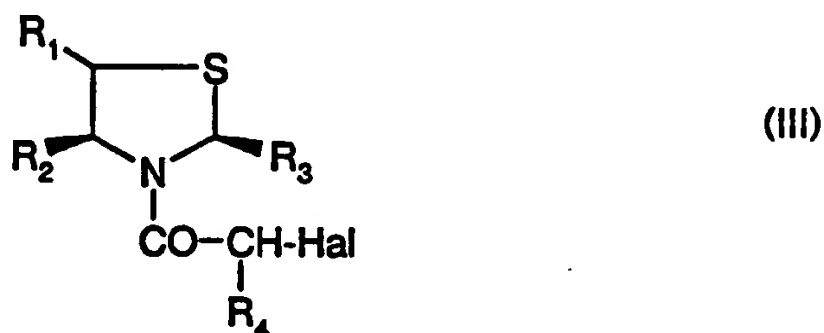
20

25

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les phénylisocyanates sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par R. RICHTER et coll., The Chemistry of Cyanate and their Thio Derivatives, S. PATAI, part 2, Wiley New York (1977) et dans les exemples.

10 Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :

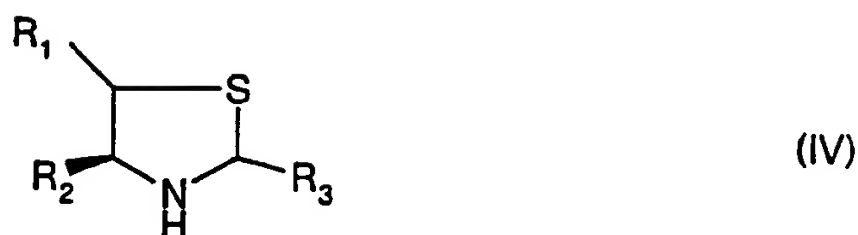


dans laquelle R₁ représente un radical $-(CH_2)_n-COOR_a$, n est égal à 0 ou 1, Ra représente un radical alkyle, R₂, R₃ et R₄ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène (chlore ou brome de préférence) sur l'azoture de sodium pour former l'azido correspondant sur lequel on fait réagir ensuite la triphénylphosphine puis de l'eau pour hydrolyser l'iminophosphorane.

La réaction avec l'azoture de sodium s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température voisine de 20°C. La réaction avec la triphénylphosphine s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (III) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :

6



dans laquelle R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1, Ra représente un radical alkyle, R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un dérivé de formule :



5

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène (chlore ou brome de préférence) et R_4 a les mêmes significations que dans la formule (I).

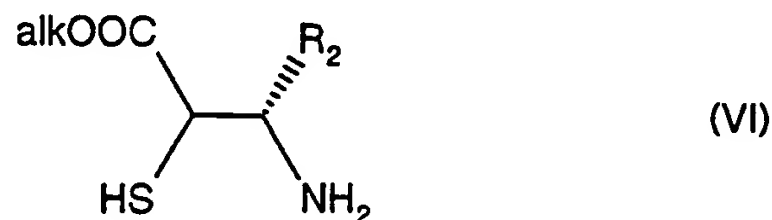
Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant aromatique tel que le toluène, en présence d'une base organique ou minérale telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou l'hydrogénocarbonate de sodium, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

10

Les dérivés de formule (V) sont commercialisés ou peuvent être préparés à partir de l'acide correspondant que l'on transforme en chlorure d'acide par toute méthode connue de l'homme de l'art et notamment au moyen de chlorure d'oxalyle ou de chlorure de thionyle.

15

Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0, Ra représente un radical alkyle, R_3 représente un radical $-COORd$ et Rd représente un radical alkyle peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :



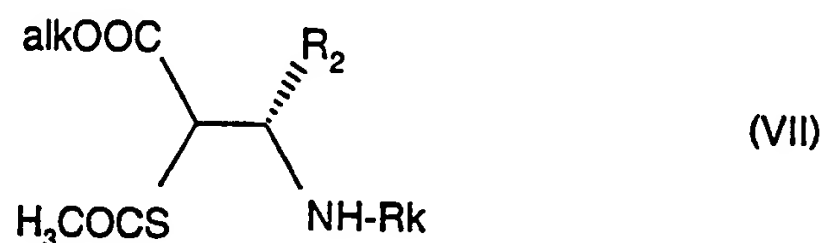
20

dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle, sur un dimorpholino-2,2 acétate d'alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol par exemple), en présence d'une trialkylamine telle que la triéthylamine, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

5 Les dimorpholino-2,2 acétate d'alkyle peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par R. HEYMES et coll., Bull. Soc. Chim., 2343-9 (1973).

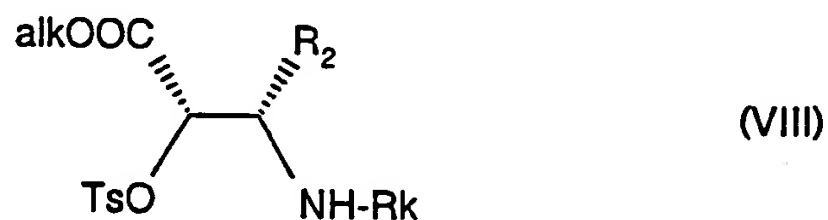
Les dérivés de formule (VI) peuvent être obtenus par action de méthylate de sodium sur un dérivé de formule :



10 dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle et Rk représente un groupe protecteur de la fonction amine tel que tert-butoxycarbonyle (Boc) puis déprotection de la fonction amine.

15 L'action du méthylate de sodium s'effectue de préférence au sein du méthanol, à une température voisine de 20°C et la déprotection s'effectue au moyen d'un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (VII) peuvent être obtenus par action de thioacétate de potassium sur un dérivé de formule :

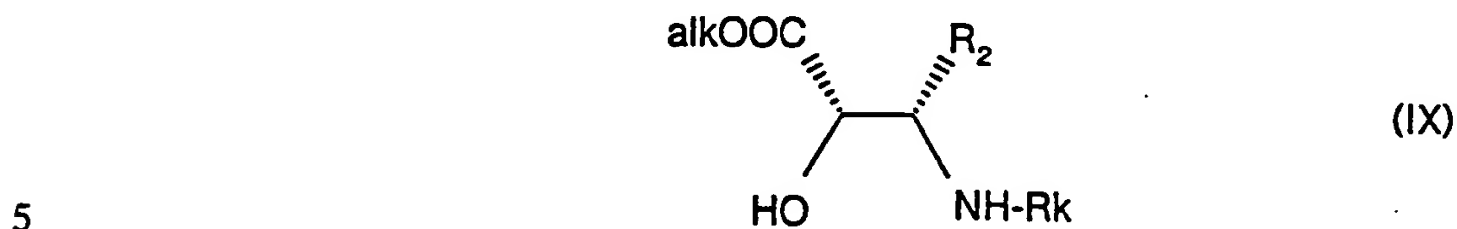


20

dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I), Rk représente un groupe protecteur de la fonction amine tel que tert-butoxycarbonyle (Boc), alk représente un radical alkyle et Ts représente un reste tosyle.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que l'acétone, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (VIII) peuvent être obtenus par tosylation des dérivés de formule :

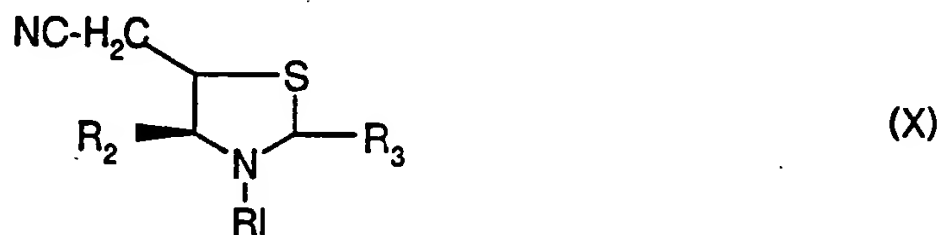


dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I), R_k représente un groupe protecteur de la fonction amine tel que tert-butoxycarbonyle (Boc) et alk représente un radical alkyle.

10 Cette réaction s'effectue au moyen de chlorure de tosyle, au sein d'un solvant inerte tel que le dichlorométhane, en présence d'une trialkylamine telle que la triéthylamine, à une température voisine de 20°C ou au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0 et 25°C.

Les dérivés de formule (IX) peuvent être préparés par application ou adaptation de la méthode décrite dans le brevet WO 93/17997.

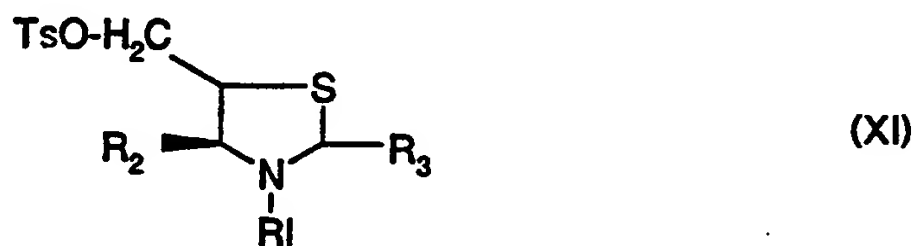
15 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 1, Ra représente un radical alkyle, R_3 représente un radical $-COORd$ et Rd représente un radical alkyle peuvent être obtenus par alcoololyse d'un dérivé de formule :



20 dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I), R_3 représente un radical $-COORd$, Rd représente un radical alkyle et R_1 représente un groupe protecteur tel que benzyloxycarbonyle suivie d'une déprotection de la fonction amine.

- Cette alcoolyse s'effectue généralement en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple), au moyen d'un alcool (1-4C en chaîne droite ou ramifiée), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. La déprotection s'effectue de préférence soit au moyen
- 5 d'iodotriméthylsilane, au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, soit par hydrogénolyse au moyen d'hydrogène, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le charbon palladié, à une température comprise entre 20°C et la température
- 10 d'ébullition du milieu réactionnel, soit au moyen de formiate d'ammonium en présence de palladium, au sein d'un alcool tel que le méthanol, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

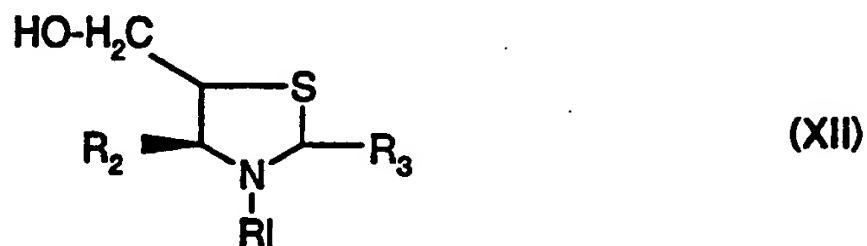
Les dérivés de formule (X) peuvent être obtenus par action d'un cyanure de métal alcalin sur un dérivé de formule :



dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I), R_3 représente un radical $-COOR_d$, R_d représente un radical alkyle, R_1 représente un groupe protecteur tel que benzyloxycarbonyle et Ts représente un reste tosyle.

- 20 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou un alcool (méthanol par exemple), à une température comprise entre 20°C et 100°C.

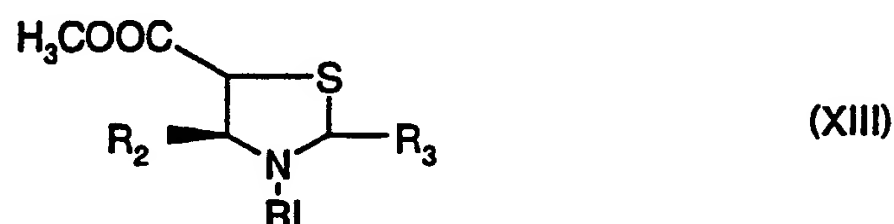
Les dérivés de formule (XI) peuvent être obtenus par tosylation du dérivé de formule :



dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I), R_3 représente un radical $-\text{COORd}$, Rd représente un radical alkyle et Rl représente un groupe protecteur tel que benzyloxycarbonyle.

5 Cette réaction s'effectue généralement au moyen de chlorure de tosyle, au sein d'un solvant inerte tel que le dichlorométhane, en présence d'une trialkylamine telle que la triéthylamine, à une température voisine de 20°C ou au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0 et 25°C .

Les dérivés de formule (XII) peuvent être obtenus par action de borohydrure de sodium sur un dérivé de formule :



10

dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I), R_3 représente un radical $-\text{COORd}$, Rd représente un radical alkyle et Rl représente un groupe protecteur tel que benzyloxycarbonyle.

15 Cette réaction s'effectue au sein d'un alcool tel que le méthanol, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

20 Les dérivés de formule (XIII) peuvent être obtenus par protection de la fonction amine d'un dérivé de formule (IV) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-(\text{CH}_2)_n-\text{COORa}$, n est égal à 0, Ra représente un radical alkyle (1C), R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I), R_3 représente un radical $-\text{COORd}$ et Rd représente un radical alkyle au moyen d'un agent protecteur tel que le chloroformiate de benzyle.

25 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence d'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température voisine de 20°C .

Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R_1 représente un radical $-(\text{CH}_2)_n-\text{COORa}$, n est égal à 0 ou 1, Ra représente un radical alkyle, R_3

représente un radical $-\text{CONReRf}$, R_2 , Re et Rf ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être obtenus par action d'un amine de formule HNReRf dans laquelle Re et Rf ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un acide de formule :



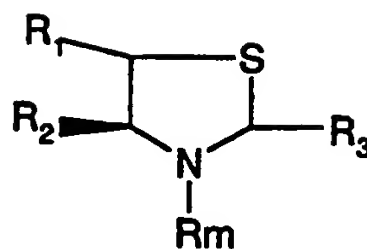
5

dans laquelle R_1 représente un radical $-(\text{CH}_2)_n-\text{COORa}$, n est égal à 0 ou 1, Ra représente un radical alkyle, R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I) et Rm représente un radical méthoxycarbonyl ou (fluorényl-9 méthyl)-oxycarbonyl (Fmoc) puis déprotection de la fonction amine.

- 10 Cette réaction s'effectue en présence d'un agent de condensation peptidique tel qu'un carbodiimide (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide par exemple) ou le N,N'-diimidazole carbonyl, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide par exemple) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. La déprotection de la fonction amine s'effectue par toute méthode connue qui ne touche pas les autres fonctions du produit; en particulier dans le cas où Rm représente un méthoxycarbonyl, on opère au moyen d'iodotriméthylsilane, au sein d'un solvant inerte tel que le chloroforme, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel et dans le cas où Rm représente un radical (fluorényl-9 méthyl)-oxycarbonyl, on opère au moyen d'une base telle que la pipéridine, la morpholine ou l'éthanolamine, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou le dichlorométhane, à une température voisine de 20°C.
- 15
- 20
- 25

Les dérivés de formule (XIV) peuvent être obtenus par hydrolyse d'un dérivé de formule :

12



(XV)

dans laquelle R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1, Ra représente un radical alkyle, R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I), R_3 représente un radical tert-butoxycarbonyl et Rm représente un radical méthoxycarbonyl ou (fluorényl-9 méthyl)-oxycarbonyl (Fmoc).

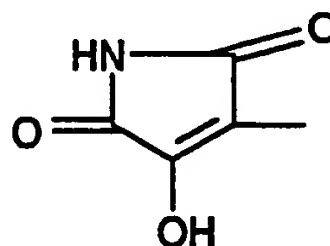
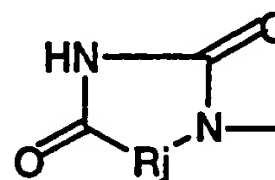
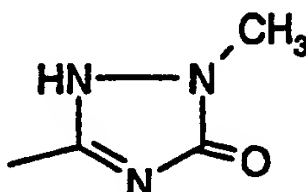
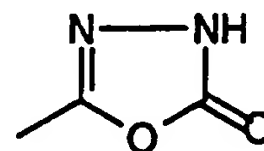
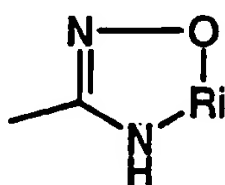
Cette réaction s'effectue généralement au moyen d'iodotriméthylsilane, au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme par exemple), à une température voisine de 25°C

Les dérivés de formule (XV) peuvent être obtenus par action d'un chlorure $Cl-Rm$ dans lequel Rm représente un radical méthoxycarbonyl ou (fluorényl-9 méthyl)-oxycarbonyl sur un dérivé de formule (IV) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1, Ra représente un radical alkyle, R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I) et R_3 représente un radical tert-butoxycarbonyl.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence d'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température voisine de 25°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1 et Ra est un radical alkyle peuvent également être préparés par action d'un dérivé réactif de l'acide carbamique, obtenu éventuellement in situ par action d'un dérivé réactif de l'acide carbonique choisi parmi le N,N' -diimidazole carbonyl, le phosgène, le diphosgène, le triphosgène et le chloroformiate de p -nitrophényle sur un dérivé de formule (II) pour lequel R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, Ra représente un radical alkyle, R_2 , R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I) sur une aniline dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyl, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyl,

carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, 5 -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-Rg, -SO₂-NH-SO₂-Rg, -CO-NH-CO-Rg, -CO-NH-SO₂-Rg, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R_h, -CO-NH-R_h,



10

ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5, Ri représente C=O ou S=O, Rj représente O ou C=O, n est égal à 0 ou 1, X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phénylalkyle, alk représente un radical alkyle ou alkylène et alk' représente un radical hydroxyalkyle, 15 hydroxyalkylène, alcoxyalkyle ou alcoxyalkylène.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple) ou un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 20°C et la 20 température d'ébullition du solvant.

Le dérivé réactif de l'acide carbamique peut être obtenu dans les mêmes conditions de solvant et de température.

- Les anilines éventuellement substituées sont commercialisées ou peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par R. SCHRÖTER, Methoden der organischen Chemie, Houben Weil, Band XI/1, p 360; G.J. ESSELEN et coll., J. Am. Chem. Soc., 36, 322 (1914); G. ADRIANT et coll., Bull. Soc. Chim. Fr, 1511 (1970); W.A. JACOBS et coll., J. Am. Chem. Soc., 39, 2438 (1917) et J. Am. Chem. Soc., 39, 1438 (1917).

- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-CONRbRc$ peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1 et Ra représente un atome d'hydrogène, sur une amine de formule $HNRbRc$ dans laquelle Rb et Rc ont les mêmes significations que dans la formule (I).

- 15 Cette réaction s'effectue généralement en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N' -dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N' -diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (N,N -diméthyl-formamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

- 25 Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1 et Ra représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$ pour lequel n est égal à 0 ou 1 et Ra représente un radical alkyle.

- 30 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que l'eau, le tétrahydrofuranne ou un mélange de ces solvants, en présence d'un hydroxyde de métal alcalin tel que la soude, à une température comprise entre 0 et 25°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₅ représente un radical phényle substitué par un radical comportant un reste COOX dans lequel X représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par hydrogénolyse des esters benzyliques correspondants.

- 5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol par exemple), au moyen d'hydrogène ou de formiate d'ammonium, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le charbon palladié, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 10 Il est entendu pour l'homme de métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire afin d'éviter des réactions secondaires d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amine, alcool, acide, cétone tels que ceux décrits par T. W. GREENE, "protective groups in organic synthesis", John Wiley and Sons,
- 15 New York. Par exemple les fonctions amine peuvent être bloquées sous forme de carbamates de tert-butyle ou de méthyle puis régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane, de carbamate de fluorényl-9 méthyle puis régénérées au moyen d'une base telle que la pipéridine ou la morpholine ou de carbamates de benzyle puis régénérées par hydrogénation après avoir mis
- 20 en oeuvre le procédé selon l'invention. Les fonctions alcool peuvent par exemple être bloquées sous forme de benzoate puis régénérées par hydrolyse en milieu alcalin après avoir mis en oeuvre le procédé selon l'invention. Les fonctions cétone peuvent être bloquées sous forme de dioxolanne-1,3 puis régénérées au moyen de d'un mélange acide chlor-
- 25 hydrique-acide acétique.

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux.

- Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues
- 30 habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extractions.

Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou

organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon des méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinotereuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'une amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

10 Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalino-terreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl- β -phénéthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

20 Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de la cholécystokinine (CCK) et de la gastrine et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

25 C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la dépression, de la neurodégénération, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de la dyskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs sensibles à la CCK, comme régulateur de l'appétit, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments et comme constrictor de la pupille de l'oeil.

Ces composés ont également un effet de potentialisation sur l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. En outre, ils peuvent avoir un effet analgésique propre.

5 Par ailleurs, les composés ayant une forte affinité pour les récepteurs CCK modifient les capacités de mémorisation. En conséquence, ces composés peuvent être efficaces dans les troubles de la mémoire.

10 L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs CCK a été déterminée selon une technique inspirée de celle de A. SAITO et coll. (J. Neuro. Chem., 37, 483-490 (1981)) au niveau du cortex cérébral et au niveau du pancréas.

Dans ces tests, la Cl_{50} des composés de formule (I) est généralement inférieure ou égale à 1000 nM.

15 Par ailleurs, il est connu que les produits qui reconnaissent les récepteurs centraux de la CCK ont une spécificité similaire pour les récepteurs de la gastrine dans le tractus gastrointestinal (BOCK et coll., J. Med. Chem., 32, 16-23 (1989); REYFELD et coll., Am. J. Physiol., 240, G255-266 (1981); BEINFELD et coll., Neuropeptides, 3, 411-427 (1983).

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL_{50} est généralement supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

20 D'un intérêt particulier sont les composés de formule (I) pour lesquels

R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$ ou $-(CH_2)_n-CONRbRc$,

R_2 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, alcoxycarbonyle, trifluorométhyle et trifluorométhoxy,

25 R_3 représente un radical $-COORd$ ou $-CONReRf$,

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (1 ou 2C),

R_5 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux

alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, 5 mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H,

10 Ra représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Rc représente un radical alkyle, tétrazolyl-5, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ou 15 phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien Rb et Rc forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote 20 ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

Rd représente un radical alkyle,

Re représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Rf représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

ou bien Re et Rf forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote 25 ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

n est égal à 0 ou 1

X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phénylalkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alcoxyalkyle ou alcoxyalkylène, leurs isomères et leurs sels.

Parmi ces composés les préférés sont les suivants :

- 5 méthoxycarbonyl-5 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl)-3 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R),
- acide [(tert-butoxycarbonyl-2 carboxy-5 phényl-4 thiazolidinyl-3-(2S,4S,5R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique,
- 10 acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 carboxy-5 phényl-4 thiazolidinyl-3-(2S, 4S, 5R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl)-2 propionique-(S),
- méthoxycarbonyl-5 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl)-3 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R),
- acide tert-butoxycarbonyl-2 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl)-3 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylique-5-(2S,4S,5R),
- 15 et leurs sels.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

- Dans un ballon contenant 0,14 g d'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) en solution dans
- 20 10 ml de tétrahydrofurane on ajoute 50 µl d'isocyanate de méthyl-3 phényle. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à une température voisine de 25°C puis concentré à sec sous pression réduite à 35°C. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (40/60 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu
- 25 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi, 0,13 g de méthoxycarbonyl-5 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl)-3 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) sous forme d'une meringue blanche, $[\alpha]_D^{25} = -9,5^\circ \pm 0,8^\circ$ (c = 1,0; CH₃OH), R.M.N. ¹H :

(200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD , à une température de 373 K, δ en ppm) : 1,51 (s, 9H : CH_3 du tert-butyle); 2,28 (s, 3H : ArCH_3); 3,69 et 4,05 (respectivement d large et d, $J = 17$ Hz, 1H chacun : COCH_2N); 3,78 (s, 3H : COOCH_3); 4,31 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H : en C5 du cycle); 5,75 (s, 1H : H en C2 du cycle); 5,86 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H : H en C4 du cycle); 6,76 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique (H en ortho du CH_3)); 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique (H en méta du CH_3)); de 7,10 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques); 7,73 (mt, 2H : H ortho du phényle).

A. L'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,42 g d'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) dans 10 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute à une température voisine de 25°C, 0,27g de triphénylphosphine. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes à une température voisine de 25°C puis on ajoute 20 μl d'eau, poursuit l'agitation pendant 12 heures à une température voisine de 25°C et concentre à sec sous pression réduite à 35°C. Le résidu obtenu est dilué par 20 ml d'oxyde de diéthyle et extrait par 10 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est séparée par décantation, amenée à pH 9 par addition d'une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium et extraite par 3 fois 20 ml d'oxyde de diéthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 20 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 0,14 g d'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(4S) mélange des isomères en position 2 et 5 sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

B. L'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,46 g de (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute, à une température voisine de 20°C, une solution de 0,07 g d'azoture de sodium dans 5 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à cette température, puis hydrolysé par addition de 15 ml d'eau et extrait par 2 fois 20 ml d'oxyde de diéthyle. Les phases orga-

5 niques réunies sont lavées par 2 fois 20 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 25°C. On obtient ainsi 0,5 g d'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

10 C. Le (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) peut être préparé de la manière suivante : à un mélange contenant de 0,86 g de méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(4S) mélange des isomères en positions 2 et 5 et 0,22 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 15 ml de toluène on ajoute une solution de 0,54 g de bromure de bromoacétyle dans 5 ml de toluène. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 1,5 heure, puis après retour à une température voisine de 20°C, dilué par 40 ml d'acétate d'éthyle, lavé successivement par 20 ml d'une solution aqueuse saturée
15 d'hydrogénocarbonate de sodium et par 20 ml d'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite à 40°C. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 puis 80/20 en volumes)]. Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 30°C. On obtient
20 ainsi 0,19 g de (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) (élué le premier) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 0,23 g de (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) qui après battage dans
25 l'oxyde de diisopropyle, se présente sous la forme d'un solide crème fondant à 137°C.

30 D. Le méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(4S) mélange des isomères en positions 2 et 5 peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 18 g de chlorhydrate d'amino-3 mercapto-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2RS,3S) dans 400 ml de méthanol on ajoute sous atmosphère d'argon, 15,3 ml de triéthylamine et 34,4 g de dimorpholino-2,2 acétate de tert-butyle. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2,5 heures puis après retour à une température voisine de 20°C, évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu huileux

- obtenu est dilué par 50 ml d'acétate d'éthyle, lavé successivement par 2 fois 50 ml d'eau et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite à une température voisine de 40°C. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : éther de pétrole-oxyde de diisopropyle (80/20 en volumes)]. On obtient ainsi 8 g de méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(4S) mélange des isomères en positions 2 et 5 sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.
- 10 E. Le chlorhydrate d'amino-3 mercapto-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2RS,3S) peut être préparé de la manière suivante : dans un ballon purgé à l'argon et à l'abri de la lumière on introduit une solution de 13,5 g de tert-butoxycarbonylamino-3 mercapto-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2RS, 3S) dans 150 ml de méthanol. A ce mélange refroidi à une température voisine de 5°C on ajoute lentement 45 ml d'une solution méthanolique 8N d'acide chlorhydrique. L'agitation est poursuivie pendant 3 heures à une température voisine de 20°C, puis le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite à 30°C. On obtient ainsi après battage dans 40 ml d'acétate d'éthyle 9 g de chlorhydrate d'amino-3 mercapto-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2RS,3S) sous forme d'un solide ocre, utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.
- 25 F. Le tert-butoxycarbonylamino-3 mercapto-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2RS,3S) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 39 g de tert-butoxycarbonylamino-3 acétylthio-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2RS,3S) dans 400 ml de méthanol on ajoute 8,2 g de méthylate de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à une température voisine de 25°C puis concentré à sec sous pression réduite à 30°C. Le résidu obtenu est dilué par 200 ml d'acétate d'éthyle et 200 ml d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique. La phase organique est séparée par décantation et la phase aqueuse est extraite par 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 50 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 38,0 g de tert-butoxycarbonylamino-3 mercapto-2 phényl-3 propio-
- 30

nate de méthyle-(2RS,3S) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G. Le tert-butoxycarbonylamino-3 acétylthio-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2RS,3S) peut être préparé de la manière suivante : à une solution
5 de 50 g de tert-butoxycarbonylamino-3 tosyloxy-2 phényl-3 propionate de méthyle (2R, 3S) dans 400 ml d'acétone on ajoute 28,2 g de thioacétate de potassium. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 heures puis évaporé à sec sous pression réduite à 30°C. Le résidu obtenu est dilué par 200 ml d'acétate d'éthyle et 200 ml d'eau. La phase organique est séparée
10 par décantation, lavée par 2 fois 100 ml d'eau et par 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 41,0 g de tert-butoxycarbonylamino-3 acétylthio-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2RS,3S) sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les
15 synthèses ultérieures.

H. Le tert-butoxycarbonylamino-3 tosyloxy-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2R,3S) peut être préparé de la manière suivante : à un mélange de 100 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2R,3S) et 72 ml de triéthylamine dans 500 ml de dichlorométhane on
20 ajoute à une température voisine de 5°C une solution de 71 g de chlorure de tosyloxy dans 500 ml de dichlorométhane. Après retour à une température voisine de 20°C le milieu réactionnel est agité 12 heures puis concentré à sec sous pression réduite à 30°C. Le résidu obtenu est dilué par 500 ml d'acétate d'éthyle et 500 ml d'eau. La phase organique est séparée par décantation,
25 lavée par 2 fois 200 ml d'eau et par 200 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 148,0 g de tert-butoxycarbonylamino-3 tosyloxy-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2R,3S) sous forme d'un solide blanc fondant à 120°C.

30 Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2R,3S) peut être préparé selon le mode opératoire décrit dans le brevet WO 93/17997.

Le dimorpholino-2,2 acétate de tert-butyle peut être préparé selon le mode opératoire décrit par R. HEYMES et coll., Bull. Soc. Chim. Fr, 2343-9 (1973).

EXEMPLE 2

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 mais à partir
5 d'une solution contenant 0,7 g d'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5
phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) dans 20 ml de
tétrahydrofurane et de 250 µl d'isocyanate de méthyl-3 phényle. Le produit
brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclo-
hexane (20/80 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont
10 réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi,
0,28 g de méthoxycarbonyl-5 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 phé-
nyl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) sous forme d'une
meringue blanche, R_f = 0,39 [acétate d'éthyle-cyclohexane (50/50 en
volumes)]; R.M.N. ¹H (200 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes
15 de CD₃COOD, à une température de 297 K, δ en ppm): 1,48 (s, 9H : CH₃ du
tert-butyle); 2,21 (s, 3H : ArCH₃); 3,28 et 4,15 (respectivement d large et d,
J = 17,5 Hz, 1H chacun : COCH₂N); 3,37 (s, 3H : COOCH₃); 5,10 (d, J = 7
Hz, 1H : H en C5 du cycle); 5,43 (s, 1H : H en C2 du cycle); 5,68 (d, J = 7 Hz,
1H : H en C4 du cycle); 6,70 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique (H en
ortho du CH₃)); 7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique (H en méta du CH₃));
20 de 7,00 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques); 7,72 (mt, 2H : H ortho du phényle).

A. L'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2
de tert-butyle-(2S,4S,5S) peut être préparé d'une manière analogue à celle
décrite à l'exemple 1A mais à partir de 0,77 g d'(azido-2 acétyl)-3
25 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-
(2S,4S,5S, de 0,50 g de triphénylphosphine et de 34 µl d'eau. Après agitation
pendant 2 heures à une température voisine de 25°C la solution brute obte-
nue contenant environ 0,7 g d'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5
phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) est utilisée telle
30 quelle dans les synthèses ultérieures.

B. L'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2
de tert-butyle-(2S,4S,5S) peut être préparé d'une manière analogue à celle
décrite à l'exemple 1B mais à partir de 0,58 g de (bromo-2 acétyl)-3

méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) et de 0,09 g d'azoture de sodium. On obtient ainsi 0,5 g d'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 3

A une solution de 0,13 g de méthoxycarbonyl-5 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl-3 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) dans 10 ml de tétrahydrofurane on ajoute à une température voisine de 20°C, 2,5 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures à cette température, puis est dilué par 20 ml d'eau et lavé par 2 fois 20 ml d'oxyde de diéthyle. La phase aqueuse décantée est amenée à pH 2 par addition d'une solution aqueuse 1N d'acide sulfurique et extraite par 3 fois 20 ml d'oxyde de diéthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 30°C. On obtient 0,1 g de meringue que l'on dissout dans 2,0 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium. L'insoluble est séparé par filtration et la phase aqueuse est amenée à pH 2 par addition d'une solution aqueuse 1N d'acide sulfurique. Le produit précipité est séparé par filtration, lavé par 2 fois 2 ml d'eau et séché à l'air. On obtient ainsi 0,07 g d'acide tert-butoxycarbonyl-2 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl-3 phényl-4 thiazolidinecarboxylique-5-(2S,4S,5R) sous forme d'un solide blanc fondant à 130°C, $[\alpha]_D^{25} = -5,1^\circ \pm 1,0^\circ$ (c = 0,49; méthanol); R.M.N. ^1H (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD , à une température de 393 K, δ en ppm): 1,51 (s, 9H : CH_3 du tert-butyle); 2,26 (s, 3H : ArCH_3); 3,70 et 4,05 (respectivement d large et d, $J = 17$ Hz, 1H chacun : COCH_2N); 4,21 (d, $J = 4$ Hz, 1H : H en C5 du cycle); 5,73 (s, 1H : H en C2 du cycle); 5,79 (d, $J = 4$ Hz, 1H : H en C4 du cycle); 6,76 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique (H en ortho du CH_3)); 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique (H en méta du CH_3)); de 7,10 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques); 7,72 (dd, $J = 7,5$ et 2 Hz, 2H : H ortho du phényle).

EXEMPLE 4

Dans un ballon contenant 0,3 g d'acide tert-butoxycarbonyl-2
[[benzyloxycarbonylméthyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-3 phényl-4 thiazoli-
dinecarboxylique-5-(2S,4S,5R), 0,18 g de formiate d'ammonium et 0,3 g de
palladium sur charbon à 10 %, on ajoute lentement sous atmosphère inerte
5 10 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant
1 heure, puis refroidi à une température voisine de 25°C. Le catalyseur est
séparé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à
40°C. Le résidu obtenu est dissous dans 9,4 ml d'une solution aqueuse 0,1N
d'hydroxyde de sodium. La solution aqueuse obtenue est filtrée, amenée à
10 pH 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 N. Le
produit précipité est séparé par filtration, lavé par 2 fois 5 ml d'eau et séché
à l'air. On obtient ainsi, 0,19 g d'acide [[tert-butoxycarbonyl-2 carboxy-5
phényl-4 thiazolidinyl-3-(2S,4S,5R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétique
sous forme d'un solide blanc fondant à 130°C, $[\alpha]_D^{25} = -3,9^\circ \pm 1,0$
15 (c = 0,407; MeOH); R.M.N. ^1H (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ avec ajout de quelques
gouttes de CD_3COOD , à une température de 373 K, δ en ppm): 1,49 (s, 9H :
 CH_3 du tert-butyle); 3,49 (s, 2H : ArCH_2COO); 3,65 et 4,03 (respectivement
d large et d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH_2N); 4,19 (d, J = 3,5 Hz, 1H : H en
C5 du cycle); 5,70 (s, 1H : H en C2 du cycle); 5,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H : H en
20 C4 du cycle); 6,83 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique (H en ortho du
 CH_2)); 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique (H en méta du CH_2)); de 7,20 à
7,50 (mt, 5H : H aromatiques); 7,72 (d large, J = 7,5 Hz, 2H : H ortho du
phényle).

A. L'acide tert-butoxycarbonyl-2 [[benzyloxycarbonylméthyl-3 phényl]-3
25 uréido]-2 acétyl]-3 phényl-4 thiazolidinecarboxylique-5-(2S,4S,5R) peut être
préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 3 mais à partir de
0,65 g de tert-butoxycarbonyl-2 [[benzyloxycarbonylméthyl-3 phényl]-3 uréi-
do]-2 acétyl]-3 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-5 de méthyle-(2S,4S,5R) et
de 7 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium dans 10 ml de
30 tétrahydrofuranne. On obtient ainsi 0,37 g d'acide tert-butoxycarbonyl-2
[[benzyloxycarbonylméthyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-3 phényl-4
thiazolidinecarboxylique-5-(2S,4S,5R) sous forme d'un solide blanc fondant à
114°C.

B. Le tert-butoxycarbonyl-2 $\{[(\text{benzyloxycarbonylméthyl-3 phényl})\text{-3 uréido}]\text{-2 acétyl}\}\text{-3 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-5 de méthyle-(2S,4S,5R)}$ peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 mais à partir de 0,57 g d'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) et de 0,5 g d'isocyanato-3 phénylacétate de benzyle. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice. [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (40/60 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 30°C. On obtient ainsi 0,3 g de tert-butoxycarbonyl-2 $\{[(\text{benzyloxycarbonylméthyl-3 phényl})\text{-3 uréido}]\text{-2 acétyl}\}\text{-3 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-5 de méthyle-(2S,4S,5R)}$ sous forme d'un produit amorphe utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

C. L'isocyanato-3 phénylacétate de benzyle peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 0,5 g de charbon dans un mélange de 2,6 ml de chloroformiate de trichlorométhyle et de 75 ml de toluène, on ajoute en 15 minutes à une température voisine de -30°C, une solution de 5,0 g d'amino-3 phénylacétate de benzyle dans 40 ml de toluène. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures, puis chauffé au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à une température voisine de 25°C, le milieu réactionnel est dégazé par barbotage d'azote; le catalyseur est séparé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 6,4 g d'isocyanato-3 phénylacétate de benzyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D. L'amino-3 phénylacétate de benzyle peut être préparé de la manière suivante : à un mélange de 28 g de nitro-3 phénylacétate de benzyle dans 125 ml de méthanol et 1300 ml d'eau, on ajoute 265 g de chlorure d'ammonium et 130 g de zinc en poudre. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1 heure puis refroidi à une température voisine de 0°C. Les sels insolubles sont séparés par filtration et le filtrat est extrait par 3 fois 500 ml d'oxyde de diéthyle. Les phases organiques collectées sont lavées successivement par 100 ml d'eau et 200 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On obtient ainsi, après séchage sur sulfate de magnésium et concentration à sec sous pression réduite, 20,5 g d'amino-3 phényla-

cétate de benzyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E. Le nitro-3 phénylacétate de benzyle peut être préparé de la manière suivante : à un mélange contenant 21,0 g d'acide nitro-3 phénylacétique et 0,5 ml de diméthylformamide dans 200 ml de dichloro-1,2 éthane, on ajoute
5 lentement 10,3 ml de dichlorure d'oxalyle. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à une température voisine de 25°C, puis on ajoute 12,5 g d'alcool benzylique. L'agitation est poursuivie pendant 12 heures à cette même température, puis le milieu réactionnel est lavé par 2 fois 100 ml d'une
10 solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 100 ml d'eau et 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique collectée est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite à 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en
15 volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi, 28,0 g de nitro-3 phénylacétate de benzyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 5

20 On opère comme à l'exemple 3 mais à partir de 0,3 g de {[(benzyloxycarbonyléthyl-1)-3 phényl-(S)]-3 uréido}-2 acétyl-3 tert-butoxycarbonyl-2 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-5 de méthyle-(2S,4S,5S), et de 4,5 ml d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium. On obtient ainsi 0,15 g d'acide {[(benzyloxycarbonyléthyl-1)-3 phényl-(S)]-3 uréido}-2
25 acétyl-3 tert-butoxycarbonyl-2 phényl-4 thiazolidinecarboxylique-5-(2S,4S,5R) sous forme d'un solide blanc fondant à 96°C, $[\alpha]_D^{25} = + 6^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,46; MeOH); R.M.N. ^1H (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD , à une température de 393 K, δ en ppm): 1,45 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH_3); 1,51 (s, 9H : CH_3 du tert-butyle); 3,66 et 4,05
30 (respectivement d large et d, J = 17,5 Hz, 1H chacun : COCH_2N); 3,77 (q, J = 7,5 Hz, 1H : CHCOO); 4,19 (d, J = 4 Hz, 1H : H en C5 du cycle); 5,12 (s, 2H : OCH_2); 5,71 (s, 1H : H en C2 du cycle); 5,77 (d, J = 4 Hz, 1H : H en C4 cycle); 6,85 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique (H en ortho du CH)); 7,15

(t, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique (H en méta du CH); de 7,20 à 7,50 (mt, 10H : H aromatiques); 7,72 (d large, J = 7,5 Hz, 2H : H ortho du phényle en 4).

A. Le {[(benzyloxycarbonyléthyl-1)-3 phényl-(S)]-3 uréido}-2 acétyl-3
5 tert-butoxycarbonyl-2 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-5 de méthyle-
(2S,4S,5S) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à
l'exemple 1 mais à partir de 0,50 g d'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5
phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) et de 0,5 g
d'(isocyanato-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S). Le produit brut est puri-
10 fié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane
(40/60 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies
et concentrées à sec sous pression réduite à 30°C. On obtient ainsi 0,31 g de
{[(benzyloxycarbonyléthyl-1)-3 phényl-(S)]-3 uréido}-2 acétyl-3 tert-butoxy-
carbonyl-2 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-5 de méthyle-(2S,4S,5S) sous
15 forme d'un produit amorphe utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

B. L'(isocyanato-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) peut être préparé
d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 4C mais à partir de 2,85 g
d'(amino-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S), de 0,24 g de charbon et de
1,5 ml de chloroformiate de trichlorométhyle. On obtient ainsi 3,1 g
20 d'(isocyanato-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) sous forme d'une huile
jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C. L'(amino-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) peut être préparé d'une
manière analogue à celle décrite à l'exemple 4D mais à partir de 8 g de
(nitro-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S), de 75 g de chlorure d'am-
25 monium et de 37 g de zinc en poudre. On obtient ainsi 6,7 g d'(amino-3
phényl)-2 propionate de benzyle-(S) sous forme d'une huile jaune utilisée
telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D. Le (nitro-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) peut être préparé d'une
manière analogue à celle décrite à l'exemple 4E mais à partir de 9,75 g
30 d'acide (nitro-3 phényl)-2 propionique-(S), de 4,7 ml de dichlorure d'oxalyie,
de 0,5 ml de diméthylformamide et de 5,4 g d'alcool benzylique. Le produit
brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-
cyclohexane (30/70 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu

sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi, 11,5 g de (nitro-3 phényl)-2 propionate de benzyle-(S) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 L'acide (nitro-3 phényl)-2 propionique-(S) peut être préparé selon le mode opératoire décrit par F. Nerdel et H. Härter, Liebigs Ann. Chem., 621, 22-33 (1959).

EXEMPLE 6

On opère comme à l'exemple 4 mais à partir de 0,58 g d'acide
10 {[(benzyloxycarbonyléthyl-1)-3 phényl-(S)]-3 uréido}-2 acétyl-3 tert-butoxy-
carbonyl-2 phényl-4 thiazolidinecarboxylique-5-(2S,4S,5R), de 0,34 g de
formiate d'ammonium et 0,6 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient
ainsi, 0,21 g d'acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 carboxy-5 phényl-4 thiazolidi-
nyl-3-(2S, 4S, 5R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl-2 propionique-(S) sous
forme d'un solide blanc fondant à 142°C, $[\alpha]_D^{25} = + 24,5^\circ \pm 0,6^\circ$ (c = 1,01;
15 MeOH); R.M.N. ^1H (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ avec ajout de quelques gouttes de
 CD_3COOD , à une température de 373 K, δ en ppm): 1,41 (d, J = 7 Hz, 3H :
 CH_3); 1,51 (s, 9H : CH_3 du tert-butyle); 3,62 (q, J = 7 Hz, 1H : CHCOO); 3,66
et 4,05 (respectivement d large et d, J = 17,5 Hz, 1H chacun : COCH_2N);
4,18 (d, J = 4 Hz, 1H : H en C5 du cycle); 5,72 (s, 1H : H en C2 du cycle);
20 5,77 (d, J = 4 Hz, 1H : H en C4 du cycle); 6,86 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H
aromatique (H en ortho du CH)); 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique (H en
méta du CH)); de 7,20 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques); 7,73 (dd, J = 7,5 et
1,5 Hz, 2H : H ortho du phényle).

EXEMPLE 7

25 On opère d'une manière analogue à celle décrite dans l'exemple 1 mais à
partir de 0,30 g d'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4
thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) en solution dans 10 ml de
tétrahydrofuranne et de 100 μl d'isocyanate de méthyl-3 phényle. Le produit
brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclo-
30 hexane (30/70 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont
réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi,
0,08 g de méthoxycarbonyl-5 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl-3

(fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) sous forme de meringue jaune, $R_f = 0,43$, [acétate d'éthyle-cyclohexane (40/60 en volumes); R.M.N. 1H (200 MHz, $(CD_3)_2SO$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD , à une température de 393 K, δ en ppm): 1,52 (s, 9H : CH_3 du tert-butyle); 2,25 (s, 3H : $ArCH_3$); 3,34 (s, 3H : $COOCH_3$); 3,70 et 4,05 (respectivement d large et d, $J = 17$ Hz, 1H chacun : $COCH_2N$); 4,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : H en C5 du cycle); 5,75 (s, 1H : H en C2 du cycle); 6,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : H en C4 du cycle); 6,76 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique (H en ortho du CH_3)); 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique (H en méta du CH_3)); de 7,10 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques); 8,00 (mt, 1H : H aromatique (H en méta du F)).

A. L'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 0,5 g d'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S), de 0,20 g de triphénylphosphine et de 14 μl d'eau. La solution brute obtenue contenant environ 0,30 g d'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) est utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

B. L'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1B mais à partir de 0,35 g de (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) et de 0,05 g d'azoture de sodium. On obtient ainsi 0,5 g d'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C. Le (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1C mais à partir de 0,8 g de méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4S,5S), de 0,3 ml de triéthylamine et de 0,47 g de bromure de bromoacétyle. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice

[éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes)]. Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 30°C. On obtient ainsi 0,35 g de (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) sous
5 forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D. Le méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4S,5S) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1D mais à partir de 1,0 g de chlorhydrate d'amino-3 mercapto-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2S, 3S), de 1,0 ml
10 de triéthylamine et de 2,1 g de dimorpholino-2,2 acétate de tert-butyle. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (20/80 en volumes)]. On obtient ainsi 0,8 g de méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4S,5S) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les syn-
15 thèses ultérieures.

E. Le chlorhydrate d'amino-3 mercapto-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2S, 3S) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1E mais à partir de 8,2 g de tert-butoxycarbonylamino-3 mercapto-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2RS, 3S) et de 20 ml
20 d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique 5N. L'agitation est poursuivie pendant 3 h à une température voisine de 20°C, puis le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite à 30°C. Le résidu obtenu est battu dans 20 ml d'acétate d'éthyle. Le solide obtenu est séparé par filtration et séché à l'air. On obtient ainsi 2,3 g de chlorhydrate d'amino-3 mer-
25 capto-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2S, 3S) sous forme d'un solide blanc fondant à 172°C. On isole également après évaporation du filtrat 1,8 g de chlorhydrate d'amino-3 mercapto-2 phényl-3 propionate de méthyle-(2RS, 3S) sous forme d'un solide blanc utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

30 F. Le tert-butoxycarbonylamino-3 mercapto-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2RS, 3S) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1F mais à partir de 9,8 g de tert-butoxycarbonylamino-3 acétylthio-2 phényl-3 propionate de méthyle (2RS, 3S) et de 1,35 g de

méthylate de sodium. On obtient ainsi 8,2 g de tert-butoxycarbonylamino-3 mercapto-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2RS, 3S) sous forme d'une huile rouge utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 G. Le tert-butoxycarbonylamino-3 acétylthio-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2RS, 3S) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1G mais à partir de 30 g de tert-butoxycarbonylamino-3 tosyloxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle (2R, 3S) et de 17,2 g de thioacétate de potassium. On obtient ainsi 9,8 g de tert-butoxycarbonylamino-3 acétylthio-2 phényl-3 propionate de méthyle (2RS, 3S) sous forme
10 d'une huile rouge utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H. Le tert-butoxycarbonylamino-3 tosyloxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2R, 3S) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1H mais à partir de 20 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2R, 3S), de 13,4 ml de
15 triéthylamine et de 13,3 g de chlorure de tosyloxy. On obtient ainsi 30,8 g de tert-butoxycarbonylamino-3 tosyloxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2R, 3S) sous forme d'un solide blanc fondant à 110°C et utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

I. Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de
20 méthyle-(2R,3S) peut être préparé de la manière suivante : à 2 g d'une suspension de palladium à 5% sur du charbon activé en poudre dans 10 ml d'éthanol, on ajoute une solution de 50 g d'hydroxy-2 ((phényl-1 éthylamino-(S))-3 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2R,3S) dans un mélange de 200 ml de méthanol et 20 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est
25 agité pendant 8 heures sous atmosphère d'hydrogène (150 kPa) à une température voisine de 25°C. Le catalyseur est séparé par filtration et lavé par 2 fois 50 ml de méthanol. A la solution méthanolique ainsi obtenue d'hydroxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2R,3S) on ajoute, à une température voisine de 5°C, 27 ml d'une solution aqueuse
30 d'hydroxyde de sodium à 30% puis, après retour à une température voisine de 25°C, une solution de 34,2 g de dicarbonate de di-tert-butyle dans 70 ml de méthanol et 100 ml d'eau. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures puis refroidi à une température voisine de 5°C et dilué par 200 ml

d'eau. Le milieu hétérogène obtenu est battu pendant 1 heure à cette température et le solide est séparé par filtration. On obtient ainsi après séchage 39,6 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2R,3S) sous forme d'un solide blanc fondant à 95°C,
5 $[\alpha]_D^{25} = -6,3^\circ \pm 0,9^\circ$ (C = 0,627, MeOH).

J. L'hydroxy-2 ((phényl-1 éthylamino-(S))-3 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2R,3S) peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 50 g d'hydroxy-3 (fluoro-2 phényl)-4 (phényl-1 éthyl-(S))-1 azétidinone-2-(3R,4S) dans 120 ml de méthanol refroidie à une température voisine de 5°C
10 on ajoute lentement 47,5 ml d'une solution méthanolique 8N d'acide chlorhydrique en maintenant la température en dessous de 20°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à cette température, refroidi à une température voisine de 5°C et alcalinisé jusqu'à pH 7 par addition lente de 35 ml d'une solution aqueuse à 30 % d'hydroxyde de sodium. On ajoute
15 700 ml d'eau à une température voisine de 0°C. L'agitation est poursuivie pendant 1 heure puis le solide obtenu est séparé par filtration, lavé par 2 fois 100 ml d'eau refroidi à une température voisine de 5°C et séché à l'air. On obtient ainsi 53,6 g d'hydroxy-2 ((phényl-1 éthylamino-(S))-3 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2R,3S) sous forme d'un solide blanc,
20 fondant à une température inférieure à 50°C et utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

K. L'hydroxy-3 (fluoro-2 phényl)-4 (phényl-1 éthyl-(S))-1 azétidinone-2-(3R,4S) peut être préparée de la manière suivante : à une solution, refroidie à une température voisine de 0°C, de 110 g d'un mélange en proportion molaire 65/35 des deux diastéréoisomères d'acétoxy-3 (fluoro-2 phényl)-4
25 (phényl-1 éthyl-(S))-1 azétidinone-2 formes A et B dans 600 ml de méthanol on ajoute 11 ml d'une solution aqueuse à 30 % d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à une température voisine de 0°C, dilué par addition de 250 ml d'eau et 60 ml de méthanol. L'agitation est
30 poursuivie pendant 2 heures à cette température puis le solide est séparé par filtration, lavé par 50 ml d'eau refroidie à une température voisine de 5°C et séché à l'air. On obtient ainsi 50,5 g d'hydroxy-3 (fluoro-2 phényl)-4 (phényl-1 éthyl-(S))-1 azétidinone-2-(3R,4S) sous forme d'un solide blanc fondant à 138°C.

L. Le mélange des formes A et B des deux diastéréoisomères d'acétoxy-3 (fluoro-2 phényl)-4 (phényl-1 éthyl-(S))-1 azétidinone-2 peut être préparé de la manière suivante : à un mélange contenant une solution de 190 g de phényl-1 N-(fluoro-2 benzylidène)-éthylamine-(S) dans 200 ml de toluène et
5 148 ml de N-éthyl-morpholine on ajoute goutte à goutte, en 2 heures et à une température voisine de 20°C, 84 ml de chlorure d'acétoxy-2 acétyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à cette température puis additionné de 500 ml d'une solution aqueuse 2,5 N d'acide chlorhydrique. La phase organique est séparée par décantation, lavée par 100 ml d'eau et par
10 2 fois 200 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 220 g d'un mélange en proportion molaire 65/35 des formes A et B des deux diastéréoisomères d'acétoxy-3 (fluoro-2 phényl)-4 (phényl-1 éthyl-(S))-1 azétidinone-2 sous forme d'une huile brune
15 utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

M. La phényl-1 N-(fluoro-2 benzylidène)-éthylamine-(S) peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 100 g de fluoro-2 benzaldéhyde dans 500 ml de toluène on ajoute 102 ml de phényl-1 éthylamine-(S). Le milieu réactionnel est laissé pendant 12 heures à une température voisine de
20 20°C. L'eau formée est séparée par décantation et la phase organique est séchée par distillation azéotropique pendant 2 heures à l'aide d'un appareil de Dean-Stark. On obtient ainsi, après évaporation des solvants, 189 g de phényl-1 N-(fluoro-2 benzylidène)-éthylamine-(S) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

25 EXEMPLE 8

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 mais à partir de 0,34 g d'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) en solution dans 10 ml de tétrahydrofuranne et de 106 µl d'isocyanate de méthyl-3 phényle. Le produit
30 brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (20/80 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi après battage dans l'oxyde de diisopropyle, 0,17 g de méthoxycarbonyl-5

[[méthyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-3 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) sous forme de meringue jaune pâle, $R_f = 0,30$, [acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes); R.M.N. ^1H (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, à une température de 363 K, δ en ppm): 1,53 (s, 9H : CH_3 du tert-butyle); 2,27 (s, 3H : ArCH_3); 3,34 (s, 3H : COOCH_3); de 3,60 à 3,80 et 4,06 (respectivement mt et dd ($J = 17$ et 5 Hz), 1H chacun : COCH_2N); 4,33 (d, $J = 3$ Hz, 1H : H en C5 du cycle); 5,74 (mt, 1H : H en C2 du cycle); 6,01 (d, $J = 3$ Hz, 1H : H en C4 du cycle); 6,23 (t, $J = 5$ Hz, 1H : NHCO); 6,78 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique (H en ortho du CH_3)); 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique (H en méta du CH_3)); de 7,10 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques); 8,03 (mt, 1H : H aromatique (H en méta du F)); 8,40 (s, 1H : ArNHCO).

A. L'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1A mais à partir de 0,56 g d'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R), de 0,21 g de triphénylphosphine et de 15 μl d'eau. La solution brute obtenue contenant environ 0,34 g d'(amino-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) est utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

B. L'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1B mais à partir de 0,39 g de (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) et de 0,055 g d'azoture de sodium. On obtient ainsi 0,56 g d'(azido-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C. Le (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1C mais à partir de 1,7 g de méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4S,5RS), de 0,7 ml de triéthylamine et de 1,0 g de bromure de bromoa-

cétyle. Le mélange brut de 2 g des diastéréoisomères obtenus ((2S,4S,5R) et (2S,4S,5S)) est séparé par chromatographie liquide haute performance en utilisant une colonne préparative du type 500-PREPAK (WATERS) et comme phase mobile, un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90 en volumes).

- 5 On obtient ainsi 0,4 g de (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R) (élué le premier) et 0,61 g de (bromo-2 acétyl)-3 méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) sous forme de deux huiles jaunes utilisées telles quelles dans les synthèses ultérieures.
- 10 D. Le méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4S,5RS) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1D mais à partir de 1,8 g de chlorhydrate d'amino-3 mercapto-2 (fluoro-2 phényl)-3 propionate de méthyle-(2RS, 3S), de 1,9 ml de triéthylamine et de 3,9 g de dimorpholino-2,2 acétate de tert-butyle. Le
- 15 produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (20/80 en volumes)]. On obtient ainsi 1,0 g de méthoxycarbonyl-5 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4S,5RS) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

20 EXEMPLE 9

- On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 3 mais à partir de 0,35 g de méthoxycarbonyl-5 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-3 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5S) en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane et de 6,6 ml d'une solution aqueuse
- 25 0,1 N d'hydroxyde de sodium. On obtient ainsi 0,24 g d'acide tert-butoxycarbonyl-2 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-3 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylique-5-(2S,4S,5R) sous forme d'un solide blanc fondant à 148°C, $[\alpha]_D^{25} = -17^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,504; MeOH); R.M.N. ^1H (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD , à une
- 30 température de 373 K, δ en ppm): 1,51 (s, 9H : CH_3 du tert-butyle); 2,25 (s, 3H : ArCH_3); 3,76 et 4,04 (respectivement d large et d, $J = 18$ Hz, 1H chacun : COCH_2N); 4,18 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H : H en C5 du cycle); 5,70 (s, 1H : H en C2 du cycle); 5,97 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H : H en C4 du cycle); 6,73 (d large,

J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique (H en ortho du CH₃)); 7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique(H en méta du CH₃)); de 7,10 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques); 8,00 (mt, 1H : H aromatique en 6 (H en méta du F)).

- Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de
- 5 formule (I) sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.
- 10 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions
- 15 peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.
- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs
- 20 pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.
- 25 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate
- 30 d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisa-

tion peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi
5 dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

10 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastroin-
15 testinal. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la dépression, de la neurodégénération, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de la diskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs
20 sensibles à la CCK, des troubles de la mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments, comme constricteurs de la pupille de l'oeil, comme analgésiques, comme potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments analgésiques narcotiques et non narcotiques et comme régulateurs de l'appétit.

25 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 0,05 g et 1 g par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en
30 fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

5	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
10	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

15	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
20	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

EXEMPLE C

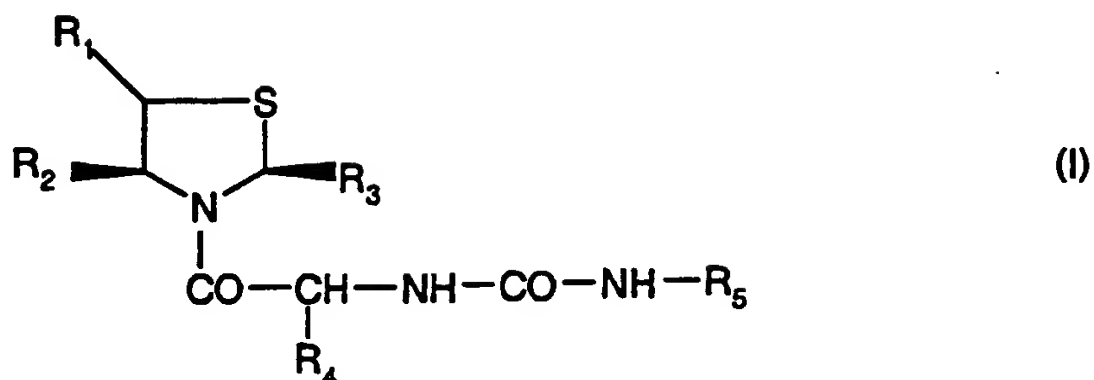
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

30	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 cm ³
	- Benzoate de sodium.....	80 mg

- Ethanol à 95 %..... 0,4 cm³
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 cm³
- Eau.....q.s.p. 4 cm³

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



5 dans laquelle

R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$ ou $-(CH_2)_n-CONRbRc$,

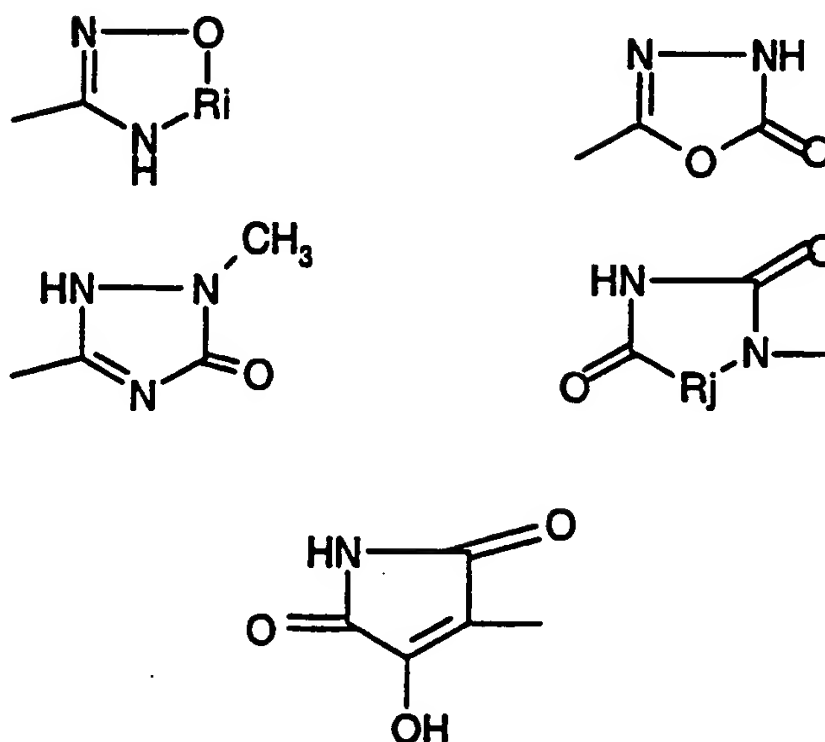
R_2 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino,
10 alcoxycarbonyle, trifluorométhyle et trifluorométhoxy,

R_3 représente un radical $-COORd$ ou $-CONReRf$,

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_5 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux
15 alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, $-alk-O-CO-alk$, $-alk-COOX$, $-alk-O-alk$,
20 $-alk'-COOX$, $-O-alk-COOX$, $-CH=CH-COOX$, $-CO-COOX$, $-alk-SO_3H$ (sous forme de sel), $-CH=CH-alk'$, $-C(=NOH)-COOX$, $-S-alk-COOX$, $-SO-alk-COOX$, $-SO_2-alk-COOX$, $-O-CH_2-alk'-COOX$, $-CX=N-O-alk-COOX$, $-alk-N(OH)-CO-alk$, $-alk-SO_2H$, $-SO_2-NH-CO-Rg$, $-SO_2-NH-SO_2-Rg$,

-CO-NH-CO-Rg, -CO-NH-SO₂-Rg, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-Rh,
-CO-NH-Rh,



ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5,

5 Ra représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Rc représente un radical alkyle, tétrazoly-5, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ou
10 phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien Rb et Rc forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote
15 ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

Rd représente un radical alkyle,

Re représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Rf représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

ou bien Re et Rf forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- 5 Rg représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

Rh représente un radical tétrazolyl-5,

Ri représente C=O ou S=O,

- 10 Rj représente O ou C=O,

n est égal à 0 ou 1,

X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phénylalkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- 15 alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alcoxyalkyle ou alcoxyalkylène

étant entendu que les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les radicaux ou portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,

ainsi que leurs isomères et les sels de ces composés.

- 20 2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels Rb et Rc forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle celui-ci est de
- 25 préférence un reste morpholinyle, thiomorpholinyle, pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, pyrrolidinyle, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyle ou N-alkyl pipérazinyle.

3 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels Re et Rf forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle celui-ci est de préférence un reste morpholinyle, thiomorpholinyle, pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, pyrrolidinyle, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyne ou N-alkyl pipérazinyle.

4 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels

10 R₁ représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$ ou $-(CH_2)_n-CONRbRc$,

R₂ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, alcoxycarbonyle, trifluorométhyle et trifluorométhoxy,

R₃ représente un radical $-COORd$ ou $-CONReRf$,

15 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (1 ou 2C),

R₅ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, $-alk-O-CO-alk$, $-alk-COOX$, $-alk-O-alk$, $-alk'-COOX$, $-O-alk-COOX$, $-CH=CH-COOX$, $-CO-COOX$, $-alk-SO_3H$ (sous forme de sel), $-CH=CH-alk'$, $-C(=NOH)-COOX$, $-S-alk-COOX$, $-SO-alk-COOX$, $-SO_2-alk-COOX$, $-O-CH_2-alk'-COOX$, $-CX=N-O-alk-COOX$, $-alk-N(OH)-CO-alk$, $-alk-SO_2H$,

Ra représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- Rc représente un radical alkyle, tétrazolyl-5, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
- 5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,
- ou bien Rb et Rc forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,
- 10 Rd représente un radical alkyle,
- Re représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- Rf représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,
- ou bien Re et Rf forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes
- 15 de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,
- n est égal à 0 ou 1,
- X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phénylalkyle,
- alk représente un radical alkyle ou alkylène,
- 20 alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alcoxyalkyle ou alcoxyalkylène,
- étant entendu que les radicaux et portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les radicaux ou portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,
- 25 leurs isomères et leurs sels
- 5 - Les composés suivants :

méthoxycarbonyl-5 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl-3 phényl-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R),

acide [(tert-butoxycarbonyl-2 carboxy-5 phényl-4 thiazolidinyl-3-(2S,4S,5R))-2 oxo-2 éthy]-3 uréido-3 phénylacétique,

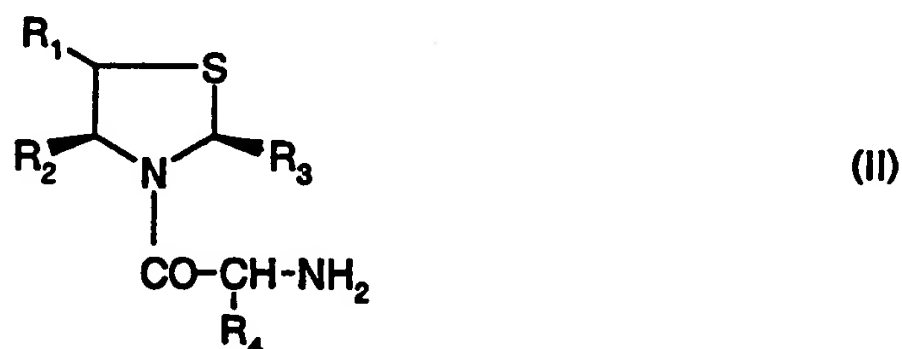
- 5 acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 carboxy-5 phényl-4 thiazolidinyl-3-(2S, 4S, 5R))-2 oxo-2 éthy]-3 uréido-3 phényl}-2 propionique-(S),

méthoxycarbonyl-5 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl-3 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2S,4S,5R),

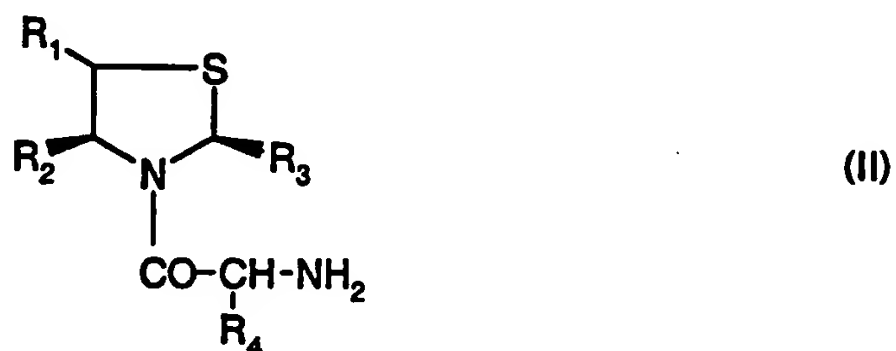
- 10 acide tert-butoxycarbonyl-2 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl-3 (fluoro-2 phényl)-4 thiazolidinecarboxylique-5-(2S,4S,5R),

et leurs sels.

- 6 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COOR_a$, n est égal à 0 ou 1, R_a représente un radical alkyle et R_5 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, alcoxycarbonyl, nitro, acyle, cyano, sulfamoyl, carbamoyl, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyl, trifluorométhylsulfonamido, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX dans lesquels X est un radical alkyle ou phénylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

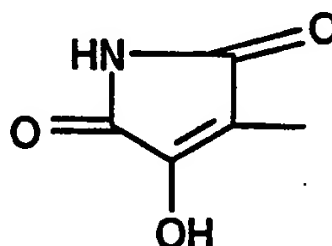
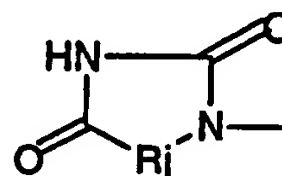
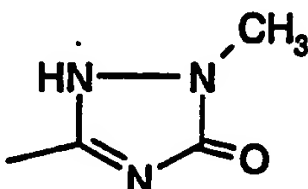
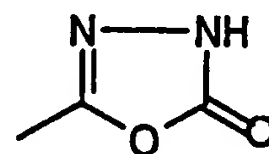
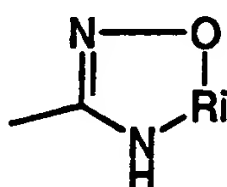


- dans laquelle R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1, Ra représente un radical alkyle, R_2 , R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un phénylisocyanate dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi
- 5 les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, alcoxycarbonyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, trifluorométhylsulfonamido, $-alk-O-CO-alk$, $-alk-COOX$, $-alk-O-alk$, $-alk'-COOX$, $-O-alk-COOX$, $-CH=CH-COOX$, $-CO-COOX$, $-alk-SO_3H$ (sous
- 10 forme de sel), $-CH=CH-alk'$, $-S-alk-COOX$, $-SO-alk-COOX$, $-SO_2-alk-COOX$, $-O-CH_2-alk'-COOX$, $-CX=N-O-alk-COOX$ dans lesquels X est un radical alkyle ou phénylalkyle, alk représente un radical alkyle ou alkylène, alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alcoxyalkyle ou alcoxyalkylène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 15 7 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1 et Ra est un radical alkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé réactif de l'acide carbamique, obtenu éventuellement in situ par action d'un dérivé réactif de l'acide carbonique choisi parmi le
- 20 N,N'-diimidazole carbonyle, le phosgène, le diphosgène, le triphosgène et le chloroformiate de p-nitrophényle sur un dérivé de formule :



- dans laquelle R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, Ra représente un radical alkyle, R_2 , R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la
- 25 revendication 1 sur une aniline dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle,

carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazoly-5, tétrazoly-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, 5 -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-Rg, -SO₂-NH-SO₂-Rg, -CO-NH-CO-Rg, -CO-NH-SO₂-Rg, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-Rh, -CO-NH-Rh,



10

ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5, Ri représente C=O ou S=O, Rj représente O ou C=O, n est égal à 0 ou 1, X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phénylalkyle, alk représente un radical alkyle ou alkylène et alk' représente un radical hydroxyalkyle, 15 hydroxyalkylène, alcoxyalkyle ou alcoxyalkylène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

8 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₁ représente un radical -(CH₂)_n-CONR_bR_c caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R₁ représente un radical -(CH₂)_n-COOR_a, n est 20 égal à 0 ou 1 et R_a représente un atome d'hydrogène, sur une amine de formule HNR_bR_c dans laquelle R_b et R_c ont les mêmes significations que

dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 9 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$, n est égal à 0 ou 1 et Ra représente un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-(CH_2)_n-COORa$ pour lequel n est égal à 0 ou 1 et Ra représente un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 10 10 - Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/FR 95/00808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K5/062 A61K38/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP-A-0 527 069 (RHONE POULENC RORER SA) 10 February 1993 see the whole document ---	1-10
P,X	WO-A-94 15954 (RHONE POULENC RORER SA ;CAPET MARC (FR); DUBROEUCQ MARIE CHRISTINE) 21 July 1994 see claims; examples ---	1-10
P,X	WO-A-94 15955 (RHONE POULENC RORER SA ;DUBROEUCQ MARIE CHRISTINE (FR); MANFRE FRA) 21 July 1994 see claims; examples ---	1-10
P,X	WO-A-94 15915 (RHONE POULENC RORER SA ;CAPET MARC (FR); DUBROEUCQ MARIE CHRISTINE) 21 July 1994 see claims; examples ---	1-10
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 September 1995

Date of mailing of the international search report

17. 10. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 95/00808

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>WO-A-94 15914 (RHONE POULENC RORER SA ;CAPET MARC (FR); DUBROEUCQ MARIE CHRISTINE) 21 July 1994 see claims; examples -----</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. ational Application No

PCT/FR 95/00808

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0527069	10-02-93	FR-A- 2678938	15-01-93
		AT-T- 120732	15-04-95
		AU-B- 662345	31-08-95
		AU-A- 2327592	11-02-93
		CA-A- 2102697	11-01-93
		CZ-A- 9400049	13-04-94
		DE-D- 69201956	11-05-95
		EP-A- 0593639	27-04-94
		ES-T- 2071510	16-06-95
		WO-A- 9301167	21-01-93
		JP-T- 6509331	20-10-94
		NO-A- 934300	26-11-93
		NZ-A- 243514	28-03-95

WO-A-9415954	21-07-94	FR-A- 2700167	08-07-94
		AU-B- 5819194	15-08-94
		CA-A- 2152183	21-07-94
		NO-A- 952493	21-06-95

WO-A-9415955	21-07-94	FR-A- 2700168	08-07-94
		AU-B- 5835194	15-08-94
		CA-A- 2152184	21-07-94

WO-A-9415915	21-07-94	FR-A- 2700166	08-07-94
		AU-B- 5819394	15-08-94
		CA-A- 2152185	21-07-94

WO-A-9415914	21-07-94	FR-A- 2700165	08-07-94
		AU-B- 5819294	15-08-94
		NO-A- 952559	26-06-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des e Internationale No

PCT/FR 95/00808

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07K5/062 A61K38/05

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP-A-0 527 069 (RHONE POULENC RORER SA) 10 Février 1993 voir le document en entier ---	1-10
P,X	WO-A-94 15954 (RHONE POULENC RORER SA ;CAPET MARC (FR); DUBROEUCQ MARIE CHRISTINE) 21 Juillet 1994 voir revendications; exemples ---	1-10
P,X	WO-A-94 15955 (RHONE POULENC RORER SA ;DUBROEUCQ MARIE CHRISTINE (FR); MANFRE FRA) 21 Juillet 1994 voir revendications; exemples ---	1-10
P,X	WO-A-94 15915 (RHONE POULENC RORER SA ;CAPET MARC (FR); DUBROEUCQ MARIE CHRISTINE) 21 Juillet 1994 voir revendications; exemples ---	1-10
	--- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 Septembre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17. 10. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fuhr, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. e Internationale No
PCT/FR 95/00808

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	<p>WO-A-94 15914 (RHONE POULENC RORER SA ;CAPET MARC (FR); DUBROEUCQ MARIE CHRISTINE) 21 Juillet 1994 voir revendications; exemples -----</p>	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No
PCT/FR 95/00808

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0527069	10-02-93	FR-A- 2678938	15-01-93
		AT-T- 120732	15-04-95
		AU-B- 662345	31-08-95
		AU-A- 2327592	11-02-93
		CA-A- 2102697	11-01-93
		CZ-A- 9400049	13-04-94
		DE-D- 69201956	11-05-95
		EP-A- 0593639	27-04-94
		ES-T- 2071510	16-06-95
		WO-A- 9301167	21-01-93
		JP-T- 6509331	20-10-94
		NO-A- 934300	26-11-93
		NZ-A- 243514	28-03-95

WO-A-9415954	21-07-94	FR-A- 2700167	08-07-94
		AU-B- 5819194	15-08-94
		CA-A- 2152183	21-07-94
		NO-A- 952493	21-06-95

WO-A-9415955	21-07-94	FR-A- 2700168	08-07-94
		AU-B- 5835194	15-08-94
		CA-A- 2152184	21-07-94

WO-A-9415915	21-07-94	FR-A- 2700166	08-07-94
		AU-B- 5819394	15-08-94
		CA-A- 2152185	21-07-94

WO-A-9415914	21-07-94	FR-A- 2700165	08-07-94
		AU-B- 5819294	15-08-94
		NO-A- 952559	26-06-95
